

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.012

血管生成素样蛋白 4 与经 PCI 治疗的冠心病患者 支架内再狭窄的关系分析

蔡 喜¹, 李银萍², 王涵钰^{3△}

1. 陕西省榆林市靖边县人民医院心内科, 陕西榆林 718500; 2. 宁夏医科大学
总医院心内科, 宁夏银川 750003; 3. 陕西省第二人民医院心血管
内分泌科, 陕西西安 710000

摘 要:目的 探讨血管生成素样蛋白 4(Angptl4)与经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗的冠心病患者支架内再狭窄的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月于靖边县人民医院就诊的 258 例冠心病患者为研究对象,入组患者均接受 PCI 治疗且术后均进行随访,依据患者术后 12 个月冠状动脉造影结果,将其分为再狭窄组(41 例)和非再狭窄组(217 例)。采集两组患者血液标本,应用酶联免疫吸附试验检测两组患者血清 Angptl4 水平,采用多因素 Logistic 回归分析影响患者 PCI 治疗后支架内再狭窄的独立危险因素,采用受试者工作特征曲线分析血清 Angptl4 对 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的预测价值。**结果** 两组支架置入数量、左心室射血分数、术前 Gensini 评分、冠状动脉狭窄率、冠状动脉病变支数及病变长度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与非再狭窄组比较,再狭窄组血清 Angptl4 水平降低,纤维蛋白原及 D-二聚体水平升高($P<0.05$);低 Angptl4、高 D-二聚体水平是影响冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素($P<0.05$);Angptl4 预测 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的曲线下面积为 0.812(95%CI 1.106~2.149, $P<0.05$),诊断最佳临界值为 21.38 ng/mL,约登指数为 0.730,灵敏度为 89.71%,特异度为 83.29%。**结论** Angptl4 在 PCI 治疗后发生支架内再狭窄的冠心病患者血清中水平降低,其低水平与冠心病患者发生支架内再狭窄有关,可作为冠心病患者预后的评价指标。

关键词:血管生成素样蛋白 4; 经皮冠状动脉介入术; 冠心病; 支架内再狭窄
中图分类号:R541.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)24-3360-04

Analysis of the relationship between angiopoietin-like protein 4 and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease treated by PCI

CAI Xi¹, LI Yinping², WANG Hanyu^{3△}

1. Department of Cardiology, People's Hospital of Jingbian County, Yulin, Shaanxi 718500,
China; 2. Department of Cardiology, Ningxia Medical University General Hospital,
Yinchuan, Ningxia 750003, China; 3. Department of Endocrinology, the Second People's
Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between angiopoietin-like protein 4 (Angptl4) and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 258 patients with coronary heart disease admitted to the People's Hospital of Jingbian County from January 2020 to January 2021 were selected for the study. The patients were treated with PCI and followed up after the procedure. Based on the results of coronary angiography at 12 months after the procedure, they were divided into the restenosis group (41 cases) and the non-restenosis group (217 cases). Blood specimens were collected from two groups of patients, and serum Angptl4 levels were measured by applying enzyme-linked immunosorbent. The independent risk factors affecting in-stent restenosis after PCI was analyzed by multivariate Logistic regression, and the predictive value of serum Angptl4 on the occurrence of in-stent restenosis in patients with coronary artery disease treated by PCI was analyzed by using receiver operating characteristic curve. **Results** There were significant differences between the two groups on the number of stents placed, left ventricular ejection fraction, preoperative Gensini score, coronary stenosis rate, number of coronary artery lesion branches and lesion length ($P<0.05$). Compared with the non-restenosis group, serum Angptl4 level reduced and fibrinogen and D-dimer levels increased in the restenosis group ($P<0.05$). Low

Angptl4 and high D-dimer levels were independent risk factors for in-stent restenosis after PCI in patients with coronary artery disease ($P<0.05$). The area under the curve predicted by Angptl4 for in-stent restenosis in patients with coronary heart disease treated by PCI was 0.812 (95%CI 1.106–2.149, $P<0.05$), the best critical value for diagnosis was 21.38 ng/mL, the Youden index was 0.730, the sensitivity was 89.71%, the specificity was 83.29%. **Conclusion** The serum level of Angptl4 in coronary heart disease patients with in-stent restenosis after PCI treatment reduces, and its low level relates to in-stent restenosis in coronary heart disease patients, which could be used as a prognostic indicator for coronary heart disease patients.

Key words: angiopoietin-like protein 4; percutaneous coronary intervention; coronary artery disease; in-stent restenosis

冠心病是导致我国居民死亡的重要原因,其由动脉粥样硬化所致,发病率呈逐年升高趋势^[1]。临床对该病的治疗一般予以经皮冠状动脉介入术(PCI),PCI治疗可恢复冠状动脉血运,改善患者临床症状^[2]。但有研究报道,经PCI治疗后的冠心病患者发生支架内再狭窄的风险较高^[3]。有研究发现,支架内再狭窄的发病机制与细胞外基质重构、内膜增殖、免疫炎症反应等有关^[4]。血管生成素样蛋白4(Angptl4)为一种脂蛋白脂肪酶(LPL)抑制剂,其可将活化的LPL转化为无活性单体,通过抑制泡沫细胞形成以达到减缓动脉粥样硬化进程的目的^[5]。既往研究显示,血清Angptl4水平与冠状动脉病变严重程度有关^[6],但临床对Angptl4与支架内再狭窄的关系研究较少,因此,本研究拟对近年靖边县人民医院收治的接受PCI治疗的冠心病患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2021年1月于靖边县人民医院就诊的258例冠心病患者为研究对象。纳入标准:(1)入组患者均符合冠心病诊断标准^[7],且均经冠状动脉造影(CAG)检查确诊;(2)均符合PCI指征且均为首次接受PCI治疗;(3)术后均能配合随访12个月。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、主动脉瘤、主动脉夹层、免疫疾病、血液疾病、感染性疾病等患者;(2)合并先天性心脏病等其他心脏疾病者;(3)近3个月出现脑梗死、脑出血等脑血管病患者;(4)近6个月接受手术者。

1.2 方法 收集入组患者年龄、性别、既往病史、超声心动图检查结果、CAG检查结果等基础信息。采集患者入院后晨起静脉血10 mL,其中5 mL血液标本经离心处理(3 000 r/min,10 min)后,分离上层血清置于一80℃冰箱保存待测。应用酶联免疫吸附试验检测血清Angptl4水平,试剂盒由上海原鑫生物科技公司提供。另5 mL血液标本应用全自动生化分析仪(生产厂家:贝登,型号:BS-280)检测甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖水平,应用全自动血凝分析仪(生产厂家:江苏鸿恩医疗器械有限公司,型号:H1201)检测纤维蛋白原、D-二聚体水平。

1.3 支架内再狭窄诊断标准 入组患者均于PCI治疗后接受12个月随访,于随访结束时复查CAG,若支架内(或支架两端5 mm内)血管腔直径狭窄率>50%,则为支架内再狭窄。

1.4 统计学处理 采用SPSS25.0软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析支架内再狭窄的独立危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Angptl4对支架内再狭窄的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 根据术后12个月冠状动脉造影结果,将冠心病患者分为再狭窄组(41例)和非再狭窄组(217例)。两组年龄、性别、体质量指数,以及吸烟、高血压、糖尿病、有冠心病家族史比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组支架置入数量、左心室射血分数、术前Gensini评分、冠状动脉狭窄率、冠状动脉病变支数及病变长度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]				
项目	再狭窄组 ($n=41$)	非再狭窄组 ($n=217$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	61.33±2.54	60.74±3.78	0.959	0.339
性别(男/女)	23/18	104/113	0.921	0.337
吸烟	16(39.02)	79(36.41)	0.102	0.750
体质量指数(kg/m ²)	28.77±4.15	29.34±3.76	0.875	0.382
高血压	25(60.98)	128(58.99)	0.057	0.812
糖尿病	17(41.46)	84(38.71)	0.110	0.740
有冠心病家族史	13(31.71)	62(28.57)	0.164	0.685
支架直径(mm)	2.71±0.49	2.68±0.62	0.293	0.770
支架置入数量(个)	2.40±0.26	2.12±0.20	7.811	<0.001
左心室射血分数(%)	59.18±4.52	65.54±6.29	6.176	<0.001
左心室收缩末期内径(cm)	3.95±0.34	3.87±0.31	1.492	0.137
左心室舒张末期内径(cm)	5.68±0.97	5.65±0.92	0.190	0.850
术前 Gensini 评分(分)	94.14±7.23	85.97±6.49	7.257	<0.001

续表 1 两组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]				
项目	再狭窄组 ($n=41$)	非再狭窄组 ($n=217$)	t/χ^2	P
冠状动脉狭窄率(%)	74.28 $\pm$ 4.39	71.13 $\pm$ 3.87	4.676	<0.001
冠状动脉病变支数(支)	2.21 $\pm$ 0.29	1.92 $\pm$ 0.24	6.854	<0.001
冠状动脉病变长度(mm)	16.03 $\pm$ 2.76	14.25 $\pm$ 2.13	4.666	<0.001

表 2 两组实验室检测指标比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	Angptl4 (ng/mL)	总胆固醇 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	D-二聚体 (mg/L)
再狭窄组	41	15.25 $\pm$ 2.09	5.21 $\pm$ 1.14	8.14 $\pm$ 1.67	1.92 $\pm$ 0.54	3.17 $\pm$ 0.82	0.57 $\pm$ 0.19
非再狭窄组	217	28.17 $\pm$ 4.81	5.15 $\pm$ 1.05	8.21 $\pm$ 2.13	1.85 $\pm$ 0.62	2.78 $\pm$ 0.59	0.42 $\pm$ 0.15
t/χ^2		16.88	0.331	0.199	0.209	3.627	5.613
P		<0.001	0.741	0.842	0.834	<0.001	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果					
因素	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P
支架置入数量	0.204	1.278	0.629	0.397~1.672	0.684
左心室射血分数	0.436	1.536	0.735	0.568~1.823	0.513
术前 Gensini 评分	0.175	1.375	0.642	0.442~1.725	0.751
冠状动脉狭窄率	0.339	1.104	0.516	0.308~1.514	0.907
冠状动脉病变支数	0.516	1.721	0.804	0.741~1.916	0.368
冠状动脉病变长度	0.194	1.226	0.590	0.375~1.608	0.705
Angptl4	0.483	7.158	1.493	1.143~1.965	<0.001
纤维蛋白原	0.271	1.419	0.703	0.503~1.793	0.577
D-二聚体	0.528	9.421	1.715	1.276~2.231	<0.001

2.4 ROC 曲线分析结果 ROC 曲线分析结果显示, Angptl4 预测 PCI 治疗冠心病患者发生支架内再狭窄的曲线下面积为 0.812(95%CI 1.106~2.149, $P<0.05$), 诊断最佳临界值为 21.38 ng/mL, 灵敏度为 89.71%, 特异度为 83.29%, 约登指数为 0.730, 见图 1。

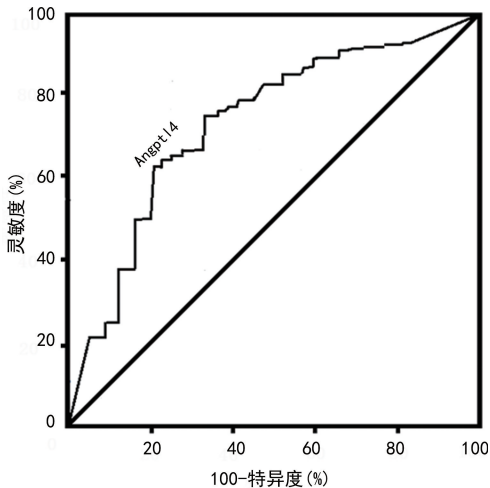


图 1 ROC 曲线分析结果

2.2 两组实验室检测指标比较 与非再狭窄组比较,再狭窄组血清 Angptl4 水平降低,而纤维蛋白原及 D-二聚体水平升高($P<0.05$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,低 Angptl4、高 D-二聚体水平是影响冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

3 讨 论

临床资料显示,PCI 可在短时间内有效扩张病变冠状动脉,是冠心病临床治疗的重要手段,但 PCI 治疗后仍可能出现支架内再狭窄^[8]。既往研究报道表明,PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的原因较复杂,其与血管内皮损伤、血栓形成、炎症因子释放有关,临床早期诊断并予以有效干预是治疗冠心病患者发生支架内再狭窄的首要原则^[9-10]。因此,探究可早期诊断 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的临床评价指标意义重大。Angptl4 为一种分泌型蛋白,可参与机体糖代谢、脂代谢、细胞分化及血管生成等^[11]。此外,Angptl4 可通过抑制 LPL 活性而减少机体脂质吸收,进而延缓动脉粥样硬化进展^[12]。郭芳等^[13]研究报道,Angptl4 在脑梗死不稳定斑块患者血清中的水平较低,其与颈动脉硬化有关。另有研究报道,Angptl4 可参与脂质代谢及动脉粥样硬化的进展,其可作为冠心病治疗的靶点^[14]。

本研究结果显示,与非再狭窄组比较,再狭窄组血清 Angptl4 水平降低。结果提示,Angptl4 在 PCI 治疗后发生支架内再狭窄的冠心病患者血清中水平降低。黎鹏飞等^[15]研究报道,Angptl4 在冠心病患者血清中水平降低,其可能参与机体氧化应激调节、炎症反应、脂代谢等过程。李忠强等^[16]研究发现,Angptl4 与冠状动脉狭窄程度有关,Angptl4 降低是其主要危险因素,这可为临床冠心病的防治提供新方向。

本研究表明,低 Angptl4 水平是影响冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素。结果提示,Angptl4 缺失可能致使冠心病患者 PCI 治疗后再次出现冠状动脉狭窄风险,究其原因可能为 Angptl4 在保护血管内皮功能、抑制脂质聚集及血管炎症等方面发挥作用,在上述过程中,由于 Angptl4 大量消耗,导致

其对动脉粥样硬化的抑制作用降低,进而发生支架内再狭窄。此外,本研究结果发现,高 D-二聚体水平是影响冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素,D-二聚体为评价纤维蛋白溶解的临床指标,其水平升高与动脉血栓形成有关^[17]。由以上研究结果推测 Angptl4 可能介导凝血功能参与 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄过程。

通过 ROC 曲线分析发现,Angptl4 预测 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的灵敏度和特异度均较高。结果提示,Angptl4 可作为冠心病患者预后的评价指标。黄烈等^[18]研究发现,冠心病患者血清中 Angptl4 水平降低,其与冠状动脉狭窄程度相关,可能参与冠状动脉病变进程。

综上所述,Angptl4 在 PCI 治疗后发生支架内再狭窄的冠心病患者血清中水平降低,其低水平与冠心病患者发生支架内再狭窄有关,可作为冠心病患者预后的评价指标。

参考文献

[1] 周云英,洪浪,邵亮,等.沙库巴曲缬沙坦钠联合自主呼吸锻炼对老年冠心病 PCI 术患者心功能及血管内皮功能的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(11):1129-1130.

[2] 程旭峰,张汝锋,韩彦文,等.老年冠心病患者接受 PCI 术中或术后并发症及危险因素分析[J].重庆医学,2021,50(增 1):261-264.

[3] 王尚,刘源,郑璐,等.总胆红素,纤维蛋白原/白蛋白比值及二者联合检测预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J].临床心血管病杂志,2021,37(8):631-632.

[4] 周迎生,苏申慧,汤雅迪,等.经皮冠状动脉介入治疗术后发生支架内再狭窄的冠心病患者心血管危险因素分析[J].中华老年医学杂志,2020,39(4):691-692.

[5] ZHAO X, HUANG H, DING X, et al. Angiopoietin-like protein 4 regulates breast muscle lipid metabolism in broilers[J]. Poult Sci, 2021, 100(7): 101159.

[6] 黄志明,王研.血清血管生成素样蛋白水平与冠心病患者 Gensini 积分的相关性分析[J].心肺血管病杂志,2019,38(8):568-569.

[7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳

定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.

[8] 付克香,王宽,张明惠,等.冠心病经皮冠状动脉介入治疗患者感知控制力对心脏不良事件发生的影响[J].广东医学,2021,42(3):647-649.

[9] 崔明月.血清 TLR4,肌腱蛋白-C 水平与冠心病介入术后再狭窄的关系研究[J].中国疗养医学,2021,30(7):314-316.

[10] 邹璐,唐敏,戴琰. TGF- β 1 基因多态性与老年冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系[J].山东医药,2020,60(25):529-531.

[11] ALEJANDRO E U, BERNLOHR D A. Window of opportunity: targeting ANGPTL4 improves triglyceride levels in maternal obesity during pregnancy[J]. Diabetes, 2020, 69(6): 1087-1089.

[12] 吴明景,陈晓林,舒磊,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1, ANGPTL4, PGRN 与肺功能及炎性反应的相关性分析[J].疑难病杂志,2021,20(1):851-856.

[13] 郭芳,郑冲,汤莹莹,等.急性脑梗死患者血管生成素样蛋白 4 表达及与颈动脉粥样硬化之间关系[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(6):419-422.

[14] YANG J, LI X, XU D. Research progress on the involvement of ANGPTL4 and loss-of-function variants in lipid metabolism and coronary heart disease: is the "prime time" of ANGPTL4-targeted therapy for coronary heart disease approaching[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(3): 467-477.

[15] 黎鹏飞,刘宗涛,刘涛,等.冠心病患者血清血管生成素样蛋白 4 水平检测分析[J].微循环学杂志,2020,30(2):174-175.

[16] 李忠强,林继红,依仁科.冠心病患者血清 Angptl2, Angptl4 水平与冠状动脉狭窄程度的关系[J].中国医药导报,2020,17(2):751-756.

[17] 贾梦奇,邢帅帅,赵根尚,等.血清 CTRP3, CXCR4 水平与冠心病行 PCI 后患者支架内再狭窄的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(8):497-499.

[18] 黄烈,邓诗武,涂富莲,等.老年冠心病患者血清 S100A12、sRAGE、Angptl4 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):98-104.

(收稿日期:2022-02-06 修回日期:2022-08-20)

(上接第 3359 页)

[17] 段敏,赵海建,王薇,等.临床检验项目参考区间验证的建议[J].临床检验杂志,2018,36(3):204-208.

[18] 麦爱芬.血清性激素水平的测定对儿童性激素分泌异常的早期诊断[J].医学检验与临床,2015,26(1):48-49.

[19] 孙丽芳,李董宝,黄宝兴,等.基于化学发光法建立深圳地

区健康儿童性激素的参考区间[J].中国当代儿科杂志,2017,19(12):1257-1262.

[20] 郭鹏波,周明锦.郑州地区健康儿童性激素水平测定及参考值范围的建立[J].中国校医,2018,32(1):57-58.

(收稿日期:2022-05-12 修回日期:2022-08-11)